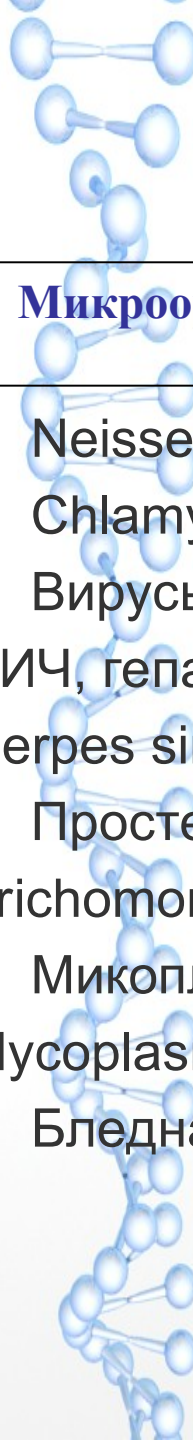


- **Пути решения проблемы смешанных инфекций женского полового тракта**

К.м.н., доцент Мотовилова Т.М

Нижний Новгород

2019 г.



Основные возбудители смешанных инфекций

Микроорганизмы, передающиеся половым путем

- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Chlamydia trachomatis*
- Вирусы
ВИЧ, гепатит В
Herpes simplex virus
- Простейшие
Trichomonas vaginalis
- Микоплазмы
Mycoplasma genitalium
- Бледная трепонема

Эндогенные микроорганизмы, УПФ

- Анаэробные бактерии
bacteroides spp.
peptostreptococcus
prevotella spp.
- Факультативные
аэробные бактерии
Escherichia coli *Gardnerella*
vaginalis *Haemophilus*
influenzae *Mycoplasma*
hominis *Ureaplasma*
urealyticum

Биопленка (biofilm) — функциональный аналог многоклеточного организма

- могут включать микроорганизмы различных царств (**бактерии и грибы**)
- удельный вес микробов в биопленке составляет лишь 5-35%
- скорость образования биопленок составляет от 12 часов до 2-4-х суток
- устойчивость микроорганизмов-участников биопленки к фагоцитозу и антимикробным препаратам увеличивается в 100-1000 раз



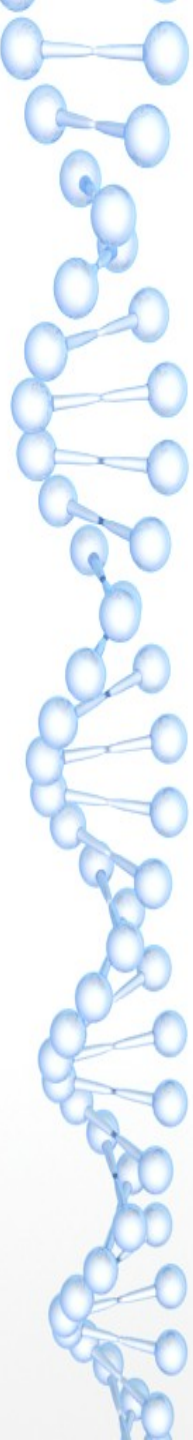
Их много. И они в тельняшках

¹ по меньшей мере у каждой третьей женщины с вагинальным дисбиозом/воспалением имеет место **микст-инфекция**

□ в связи с этим возрастает суммарное патогенное воздействие инфектов и их устойчивость к лекарственным препаратам

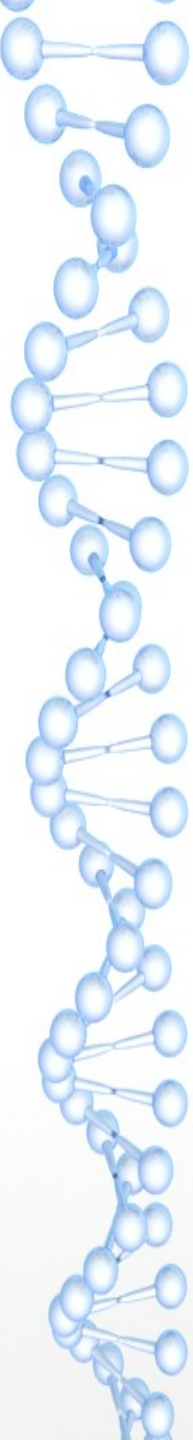


Бибнева Т.Н., Добрецова Т.А. Смешанные вагинальные инфекции: новая идеология/под ред.В.Е.Радзинского, 2016



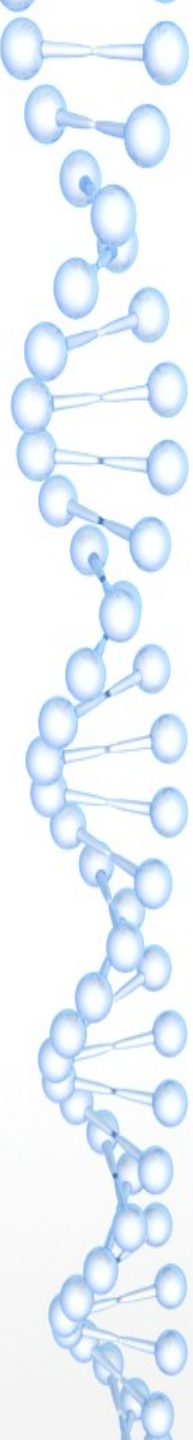
Основные цели лечения инфекционно-воспалительных заболеваний гениталий

- ✓ Нивелирование субъективных и объективных симптомов
- ✓ Эрадикация патогенов из половых путей
- ✓ Предупреждение развития возможных осложнений (внематочной беременности, бесплодия, хронической тазовой боли и т. д.)
- ***Целесообразно максимальное сочетание оптимальных клинических эффектов в минимальном арсенале препаратов***



Пути преодоления антибиотикорезистентности

- Создание новых антибиотиков - ?
- Более широкое и осознанное использование местных антисептиков, биопрепаратов, иммуномодуляторов
- Увеличение доз, использование пролонгированных форм существующих препаратов
- Использование **комбинированных антибактериальных химиопрепаратов**
- Регулярная **смена рутинных схем** антимикробной терапии



Адекватная коррекция микробиоценоза — проблема выбора

**Для местной терапии урогенитальных инфекций у женщин
используется около 50 МНН:**

бактериального вагинита/вагиноза:

90 торговых наименований, 45 МНН

вульвовагинального кандидоза:

41 торговое наименование, 18 МНН

урогенитального трихомониаза:

17 торговых наименований, 10 МНН

2-х, 3-х, 4-х компонентные препараты





Актуальность бактериального вагиноза до настоящего времени неоспорима



Бактериальный вагиноз является фактором риска тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологической практике:

- воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ),
- тазовых абсцессов при установке внутриматочных контрацептивов,
- перитонита.

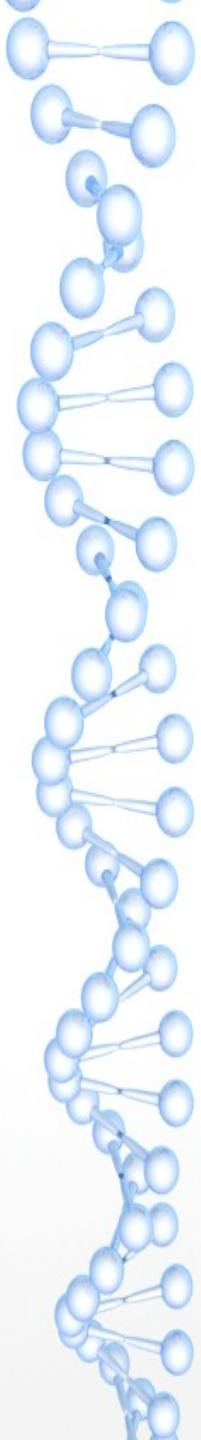
Кроме того, бактериальный вагиноз повышает восприимчивость к заболеваниям, передающимся половым путем, особенно ВИЧ и генитальному герпесу.

По данным мета-анализа 2011 года у женщин с БВ в 1,5 раза повышается относительный риск ВПЧ-инфекции, а следовательно, развитие неоплазии шейки матки.



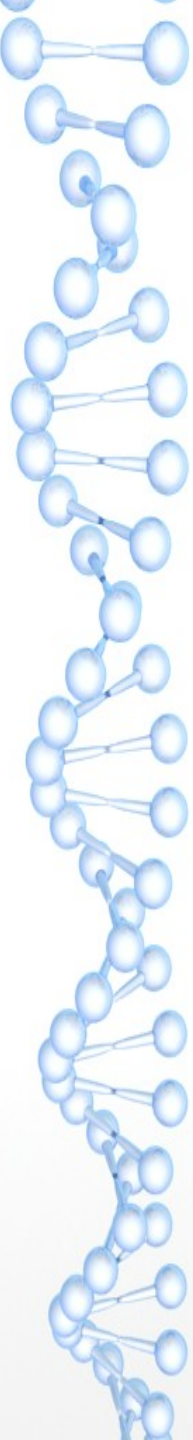
Федеральные клинические рекомендации «диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин», 2013

Gillet E, Meys JF, Verstraelen H, et al. Bacterial vaginosis is associated with uterine cervical human papillomavirus infection: a meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2011;11:10



Тезисы для размышления об особенностях БВ

- Для БВ не характерны симптомы жжения, раздражения и зуда
- На фоне классических критериев Амселя наличие лейкоцитов в мазке указывает на сочетание БВ с аэробным вагинитом или кандидозным вагинитом
- Вероятность полового пути передачи биопленки
- Динамичность микробной биопленки обуславливает доминирование симптоматики, присущей различным микроорганизмам

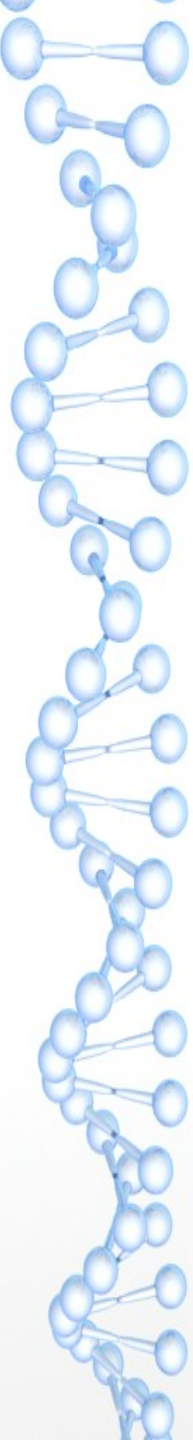


Проблема рецидивов БВ

Частота рецидивов БВ в течение года после лечения достигает 58%

В чем причины?

- сопутствующие эндокринопатии
- особенности контрацепции
- сексуальная активность
- беременность
- иммунодефициты
- персистенция *Atopobium vaginae*
- вирусная или грибковая сопутствующая инфекция
- угнетение лактофлоры в процессе лечения



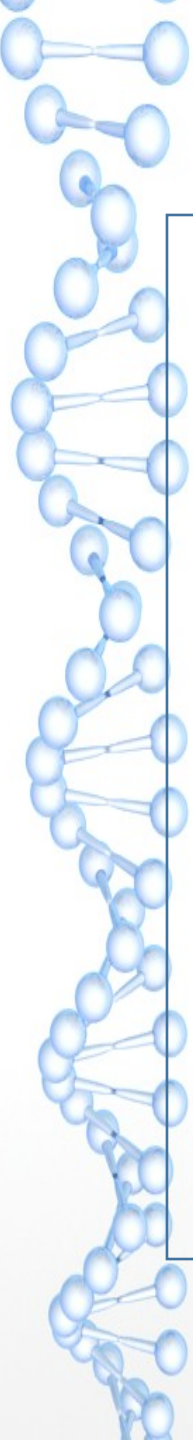
Нифурател – механизм и спектр действия

Образование комплексов с нуклеиновыми кислотами → нарушение структуры ДНК возбудителя → угнетение синтеза его мембранных и энергетических белков, нарушение роста и размножения бактерий (**бактериостатический эффект**)

Восстановление нитрогруппы нитрофуранового кольца → акцепция от клеточных структур возбудителя протонов водорода → угнетение ферментов цепи дыхания (блок НАДН), цикла Кребса → нарушение структуры и функции мембран → разрушение микробной клетки, гибель возбудителя (**бактерицидный эффект**)

Нифурател активен в отношении широкого спектра микроорганизмов:

- Аэробные и анаэробные бактерии – *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *S. faecalis*, *S. faecium*, *E.coli*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella spp.*
- Простейшие – *Trichomonas vaginalis*
- Грибы – умеренная активность в отношении *Candida*, *Trichophyton*, *Cryptococcus*



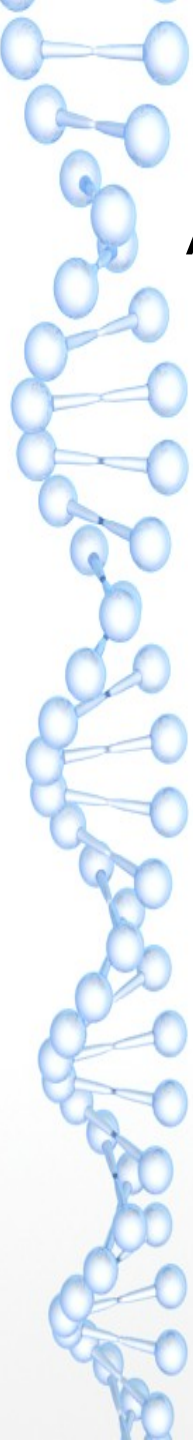
Нифурател – доказательная база

Нифурател – 78 клинических исследований (17 контролируемых и 61 неконтролируемое), 9900 пациентов, включая 208 беременных женщин получавших препарат перорально или интравагинально

Нифурател + нистатин – 35 клинических исследований, свыше 8600 женщин

Однократный курс лечения эффективен не менее чем в 60-70% случаев; рецидивы редки

Частота нежелательных реакций, преимущественно местных, составляет <1%

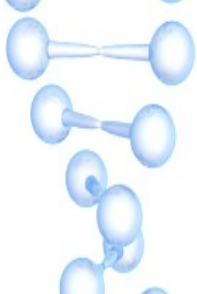


Нифурател активен в отношении *Atorobium vaginae*

Antimicrobial Agent	MIC Range (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)
Metronidazole	8 - 256	32
Clindamycin	< 0.125	< 0.125
Nifuratel	0.125 - 1	0.5

*Диапазон МПК и МПК₅₀ типичных агентов, используемых для лечения
БВ, в отношении A.vaginae*

Togni G, Battini V, Bulgheroni A, Mailland F, Caserini M, Mendling W. In vitro activity of nifuratel on vaginal bacteria: could it be a good candidate for the treatment of bacterial vaginosis? Antimicrob Agents Chemother 2011; 55:



Сравнительная антибактериальная активность

	МИК - мкг/мл	
	Метронидазол	Нифурател
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. aureus To4	> 200	5
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. aureus To7	> 200	10
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. aureus C 40	> 200	10
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. aureus C 12	> 200	10
<i>Micrococcus pyogenes</i> var. aureus C 74	> 200	2.5
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	> 200	20
<i>Bacillus subtilis</i>	> 200	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 200	> 200
<i>Salmonella typhi</i> C 901	> 200	25
<i>Salmonella paratyphi</i> B	> 200	25
<i>Proteus vulgaris</i>	> 200	50
<i>Proteus mirabilis</i>	> 200	> 200
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	> 200	100
<i>Shigella sonnei</i>	> 200	25
<i>Escherichia coli</i> To 110	> 200	5
<i>Escherichia coli</i> Coll. Ist. 1	> 200	10
<i>Escherichia coli</i> Coll. Ist. 2	> 200	5
<i>Escherichia coli</i> Coll. Ist. 3	> 200	5
<i>Gardnerella vaginalis</i>	7.8	1.9

**Нифурател более активен,
чем метронидазол, в
отношении большинства
бактерий**

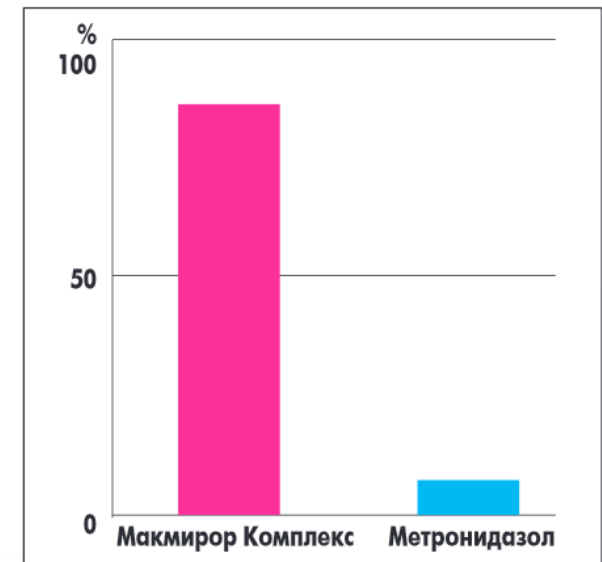


Перспективное сравнительное исследование нифуратела+нистатина и метронидазола у пациенток с БВ, ассоциированным с *Atorobium vaginae*

148 женщин с БВ, в 56% случаев
методом ПЦР обнаружены *A.vaginae*

Лечение: **нифурател+нистатин** 500 мг+
200 000 МЕ x 1 раз в день x 8 дней
(основная группа), либо суппозитории
метронидазола 500 мг x 2 раза в день x
10 дней (группа сравнения)

**Терапия комбинацией нифуратела с
нистатином была эффективна в 90,3%**
случаев, тогда как **метронидазолом –
лишь в 10%**



Важное преимущество нифуратела - отсутствие отрицательного влияния на вагинальный микробиоценоз

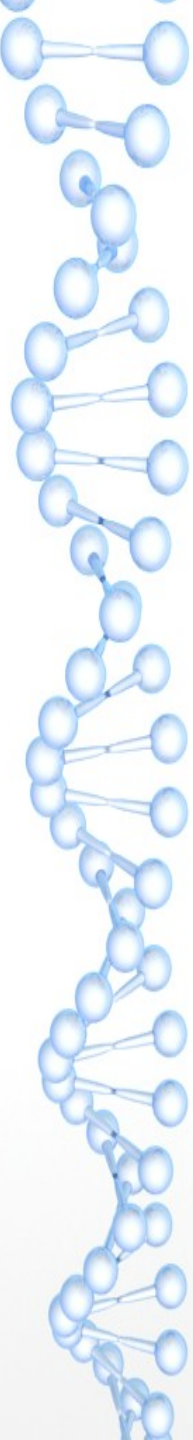
Lactobacillus
spp.

Gardnerella
vaginalis

Atopobium
vaginae

Нифурател	Метронидазол	Клиндамицин
 Нормальная флора не повреждается (МИК > 256 мкг/мл)	 Нормальная флора повреждается (МИК 4 - 256 мкг/мл)	 Нормальная флора очень сильно повреждается (МИК 0,125-1 мкг/мл)
 Эффективен (МИК 0,25-4 мкг/мл)	 Частично эффективен (МИК 0,25-256 мкг/мл)	 Эффективен (МИК 0,125-2 мкг/мл)
 Эффективен (МИК 0,2 мкг/мл)	 Не эффективен (МИК 32 мкг/мл)	 Эффективен (МИК 0,125 мкг/мл)

Togni G, Battini V, Bulgheroni A, Mailland F, Caserini M, Mendling W. In vitro activity of nifuratel on vaginal bacteria: could it be a good candidate for the treatment of bacterial vaginosis? Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 2490-2



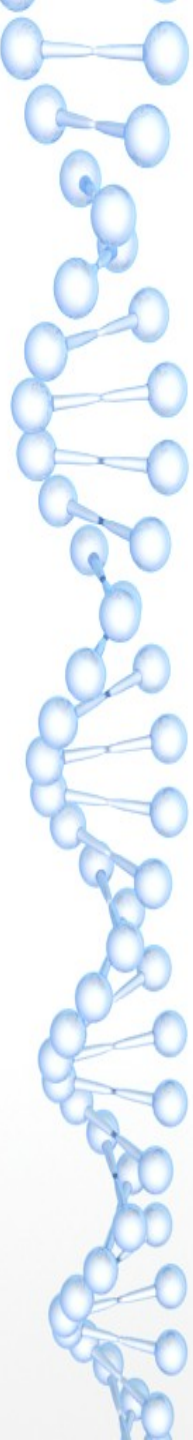
Нифурател: режим дозирования

- Действующее вещество : Нифурател 200 мг
- Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой №20

- **Вагинальные инфекции:**

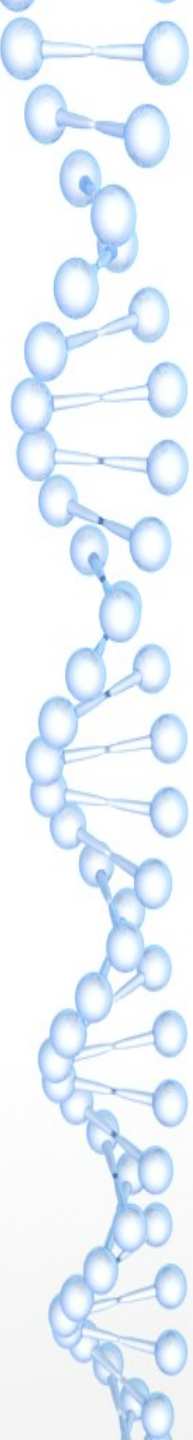
Взрослые: по 1 таблетке 3 раза в день после еды в течение 7 дней

- Возможно применение у беременных – оценка польза/риск



Вульвовагинальный кандидоз в современных условиях

- ✓ по данным ВОЗ вульвовагинальный кандидоз составляет 20-40% всех инфекционных поражений вульвы и влагалища и в 45% случаев сочетается с бактериальным вагинозом
- ✓ к 25 годам более чем половине современных женщин устанавливался диагноз ВВК
- ✓ 75% женского населения имели хотя бы один эпизод ВВК, 50% - 2 и более эпизода
- ✓ частота хронического рецидивирующего кандидоза постепенно возрастает и составляет 15-20% среди женщин репродуктивного возраста
- ✓ возрастает роль non-albicans форм грибковой инфекции



Проблемы устранения сопутствующего кандидоза

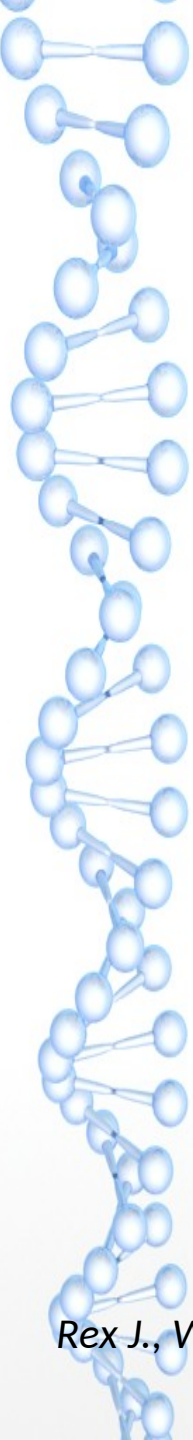
- ¹ Резистентность (кандида — единственный «супермикроб» небактериальной группы)
- ▮ Органотоксичность при системном использовании любых антимикотиков (гепатотоксичность)
- ▮ *Необходимы преимущественно местные эффективные средства для лечения неосложненных форм генитального кандидоза*

Ордиянц И.М., Бриль Ю.А., Побединская О.С., 2015
Raschi E. et al., 2014; Antifungal Resistance. CDC, 2013

РОАГ, 2013

Мирзабалаева А.К., Долго-Сабурова Ю.В., 2009

Lewis R.E., 2011; Lee W. et al., 2008



Лечение неосложненного ВВК

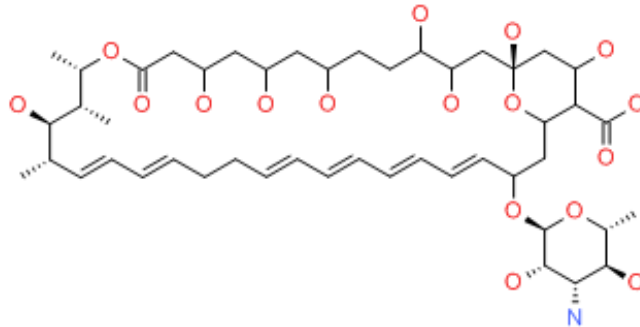
Системные средства:

- Флуконазол, 150 мг, однократно
- Итраконазол, 200 мг внутрь 1 раз в сутки, 3 дня

Местные средства:

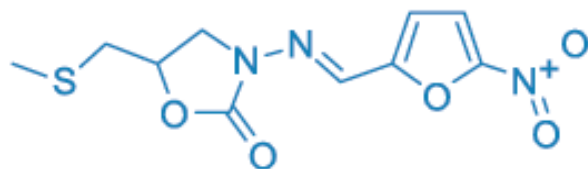
- Полиеновые: натамицин, **НИСТАТИН**
- Азолы: бутоконазол, изоконазол, итраконазол, кетоконазол, клотримазол, миконазол, сертаконазол, эконазол
- Пиридины: циклопирокс

Нистатин – антимикотик класса полиеновых макролидов

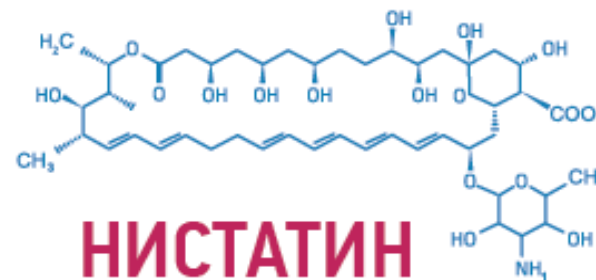


- Фунгицидный механизм действия – необратимое связывание с эргостерином клеточной мембраны гриба и нарушение ее свойств, включая образование пор
- Широкий спектр противогрибковой активности
- Активность в отношении всех видов *Candida*, включая *non-albicans*
- Благоприятный профиль безопасности
- Низкая резистентность

Уникальная комбинация молекул: нифурател + нистатин

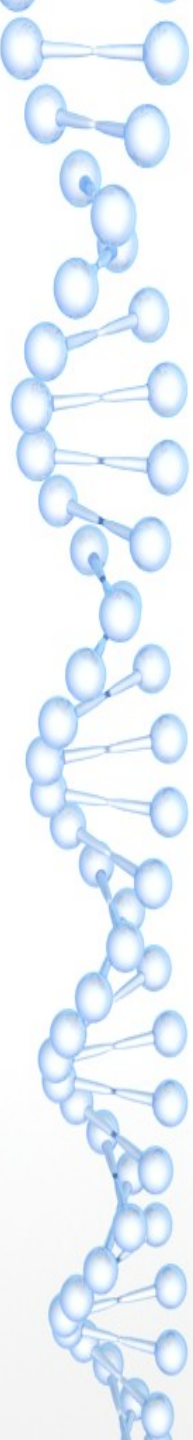


НИФУРАТЕЛ



НИСТАТИН

За счет синергетического действия двух
компонентов противогрибковая активность
препарата резко повышается
**Нистатин усиливает противогрибковое
действие нифуратела**

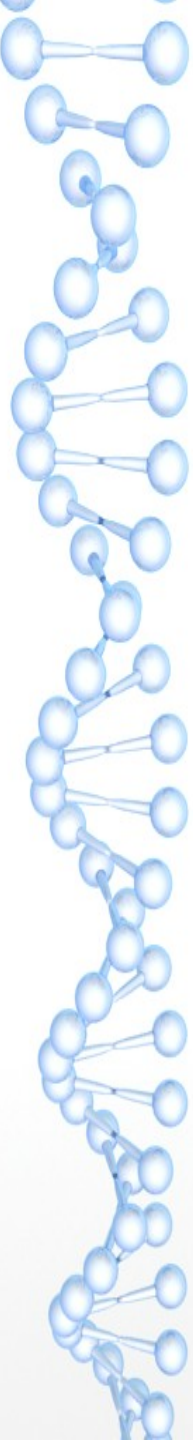


Наблюдательное европейское исследование: комбинация нифурател+нистатин в лечении смешанных вульвовагинитов

46 центров (Швейцария) 465 пациенток **Нифурател+Нистатин**
500 мг+ 200 000 МЕ x 1 раз в день x 10 дней

Основные результаты:

- Быстрое купирование объективных симптомов и субъективных признаков
- Нормализация микрофлоры и вагинального pH
- Высокая эффективность (96,6% - полное выздоровление или значительное улучшение по оценке пациентов, 87,5% - отличная или хорошая эффективность по оценке врачей)
- Низкий показатель рецидивирования (2,58 %)
- Высокий профиль безопасности (нежелательные реакции отмечены у 4,7% пациентов, из них только 3 прервали лечение)



Нифурател+нистатин– режим дозирования

нифурател 500 мг + нистатин 200 000 МЕ

1 капсула 1 раз в день на ночь в течение 8 дней

нифурател 250 мг + нистатин 100 000 МЕ

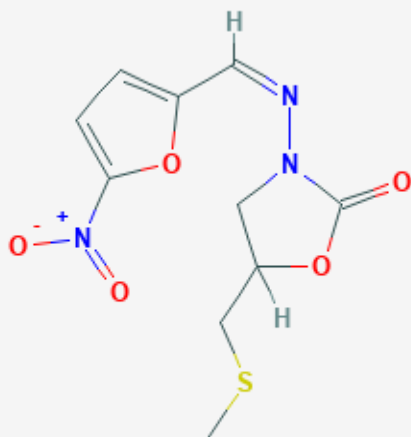
2,5 г крема 1-2 раза в день в течение 6-8 дней

Противопоказания: гиперчувствительность; для вагинальных капсул – детский возраст до 18 лет

Возможно применение у беременных – оценка польза/риск

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Макмирор Комплекс (капсулы вагинальные) П N012638/01
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Макмирор Комплекс (крем вагинальный) П N012638/02

Нифурател и его комбинация с Нистатином



Нифурател

- Благоприятный токсикологический профиль и переносимость
- Высокая активность в отношении большинства потенциальных возбудителей
- Низкая вероятность формирования резистентности (на данный момент случаев не зарегистрировано)
- Удобные схемы применения

Mendling W, Mailland F. Microbiological and pharmaco-toxicological profile of nifuratel and its favourable risk/benefit ratio for the treatment of vulvo-vaginal infections. A review.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА включает 2 этапа

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ
ФГБУ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И
ПЕРИНАТОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И.КУЛАКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ,
СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ВЫДЕЛЕНИЯМИ
ИЗ ПОЛОВЫХ ПУТЕЙ ЖЕНЩИНЫ

Москва
2013 год

РОАГ, 2013 г.

Противомикробные средства

2 этап: Восстановление нормального микробиоценоза влагалища

Пробиотики

ТЕРАПИЮ ПРОБИОТИКАМИ ОБЫЧНО НАЧИНАЮТ СРАЗУ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕДПОЧТИТЕЛЕН ВТОРОЙ ЭТАП ТЕРАПИИ ПО ВОССТАНОВЛЕНИЮ И ПОДДЕРЖАНИЮ НОРМОБИОТЫ ДЛЯ ИСКЛЮЧЕНИЯ ХРОНИЗАЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА К АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

В состав ЛАКТОБАЛАНС входят штаммы с доказанной эффективностью которые рекомендованы ВОЗ



3 штамма живых лактобактерий:

L. Gasseri KS-13,
L. Gasseri LAC-343,
L. Rhamnosus LCS-742



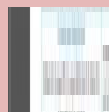
ПРИ ЛЕЧЕНИИ
АНТИБИОТИКАМИ

В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНСКОЙ
ПОЛОВОЙ СФЕРЫ

ПРИ ТЕРАПИИ СИНДРОМА
РАЗДРАЖЁННОГО КИШЕЧНИКА

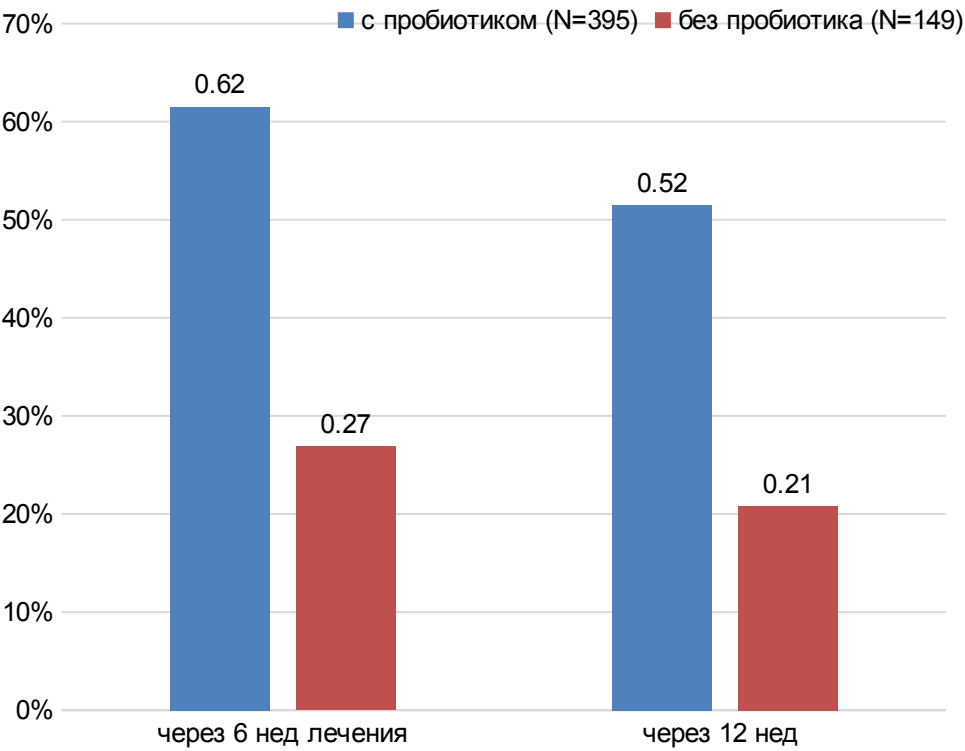
6 штаммов живых бифидобактерий:

B. Bifidum G9-1,
B. Longum MM-2,
B. Longum BB536 Strain M,
B. Infantis M-63,
B. Breve M16V Тип T,
B. Lactis B1-0



**Приём взрослым по 1 капсуле 2
раза в день во время еды
Продолжительность приема до
30 дней**

Доказана эффективность штаммов *per os* *L. rhamnosus*,
входящих в состав Лактобаланс®, у женщин с лабораторно подтвержденным
вагинальным дисбиозом: у 61,5 % пациенток восстановлена вагинальная микрофлора



На фоне приема таблетированных пробиотиков *L. rhamnosus* у **61,5%** пациенток с вагинальным дисбиозом отмечено восстановление вагинальной микробиоты.
Через 12 нед у **51,5%** пациенток сохранялся нормоценоз.

Рандомизированное, двойное-слепое, плацебо-контролируемое, многоцентровое клиническое исследование с участием 544 пациенток по изучению действия пробиотиков *per os* в лечении дисбиоза влагалища

ЛАКТОБАЛАНС® обладает уникальным комплексом свойств и соответствует всем требованиям ВОЗ к пробиотикам



Требования к эффективному пробиотику

Свойства Лактобаланс®

Сбалансированный состав штаммов с доказанной эффективностью



Сбалансированная комбинация 9 штаммов бифидо- и лактобактерий производства Японии доказательной базой по эффективности штаммов, входящих в состав

Устойчивость к желудочной кислоте



Устойчив к кислой среде более 3 часов

Достаточное количество бактерий, не менее миллиарда на 1 приём



Содержит в составе 3 миллиарда бифидо- и лактобактерий на 1 приём

Адгезия бактерий (способность к прикреплению) слизистой желудочно-кишечного тракта

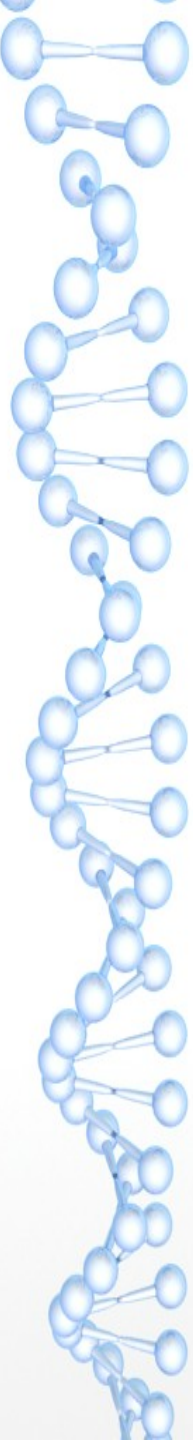


Обладает высокой степенью адгезии

Стабильность при нормальных условиях воздействия

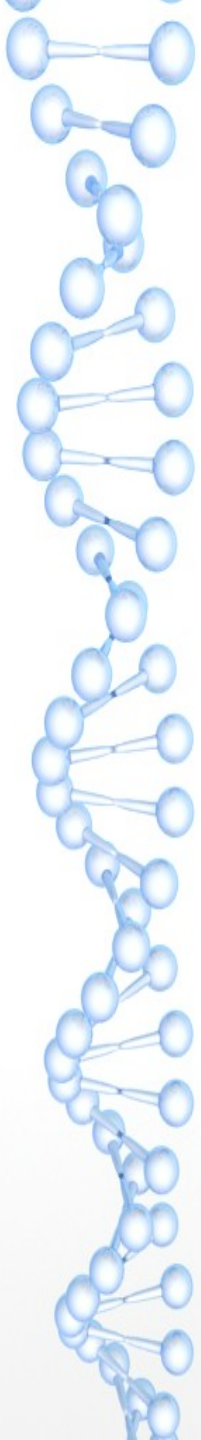


Стабилен при комнатной температуре в течение всего срока годности - 3 лет



Заключение

- Оптимальный объем диагностических мероприятий с привлечением качественной лаборатории
- Нецелесообразность унифицированного формального подхода к лечению генитальных инфекций на современном этапе
- Учет возможности формирования резистентных форм микробов
- Использование иммуномодуляторов и пробиотиков для пролонгирования результатов лечения и предупреждения рецидивов заболевания
- Необходимость профилактики нежелательных побочных эффектов лечения



Спасибо за внимание !